

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

DIE TRYPSINWIRKUNG
AN DER MENSCHLICHEN HAUT IN VIVO
UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH EXTERNA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schafi Ala-addini
aus Fuman/Iran

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548809_0107

Aus der
Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

Die Trypsinwirkung an der menschlichen Haut in
vivo und deren Beeinflussung durch Externa

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
vorgelegt von

der Freien Universität Berlin
Schafi Ala-addini

aus Fuman/Iran

Promoviert am: 23. August 1971

Referent: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. August 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Die Beeinflussung der Trypsinwirkung auf die Haut durch Zusatz des Trypsininhibi- tors Trasylol zur epicutan applizierten Enzymlösung	4
Die Reaktion der vorbehandelten Haut auf epicutan appliziertem Trypsin	8
Die Trypsinwirkung auf die durch UV-Be- strahlung bzw. Nicotinsäureester gereiz- te Haut	12
Diskussion	18
Zusammenfassung	20
Literatur	21

Einleitung

In Geweben einschliesslich der Haut und besonders im Serum von Säugetieren und des Menschen liegen Inhibitoren für bestimmte proteolytische Enzyme vor. Diese Inhibitoren hemmen sowohl die Eigenverdauung als auch die Digestion durch äusserlich zugeführte Proteinasen. Die Wirkung derartiger proteolytischer Enzyme schliessen morphologisch fassbare Strukturveränderungen, entzündliche Reaktionen am Ort der Einwirkung und Bildung relativ niedermolekularer Proteinspaltprodukte ein, die durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften charakterisiert sein können (BRADYKININ). Es soll hier geprüft werden, ob dermatologische Externa nach epicutaner Applikation in der Lage sind, die Reaktion auf epicutan appliziertes Trypsin zu verändern. Es wurde bereits belegt (7), dass die lebende menschliche Haut durch Trypsin in entsprechender Konzentration angreifbar ist. Voraussetzung für den Nachweis einer tryptischen Verdauung lebender menschlicher Haut war eine Erleichterung der Permeation des Trypsins durch Tesa-filmabrisse der Hornschicht. Es traten im Bereich der so vorbehandelten Haut nach epicutaner Applikation als auch nach intracutaner Injektion in die nicht vorbehandelte Haut Veränderungen auf, die morphologisch und histologisch den Grad einer Entzündung erreichten.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Beschreibung der Trypsinwirkung auf Epithelien von EWALD und KÜHNE im Jahre 1877. PAZEL beschreibt 1926 die Trennung von Epidermis und Corium durch Trypsin, die

1941 vom MEDAWAR nochmals aufgegriffen wurde. MILLER und STOUGHTON untersuchten die Blasenbildung in vivo an der menschlichen Haut, die durch Papain hervorgerufen wurde. Auch HAMBRICK und BLANK konnten 1954 zeigen, daß Trypsin eine Auflösung der Stachelzellschicht bewirkt. Diese Untersuchungen wurden mit kristallisiertem Trypsin 1965 von STÜTTGEN, KLOFAT und STRAUCH noch mals aufgegriffen und histologisch untersucht. Während mit intracutaner Injektion von kristallisiertem Trypsin vornehmlich eine strukturelle Auflösung der Epidermis mit Bläschenbildung und reaktiven lymphogranulozytären Zellgemisch im Vordergrund stand, zeigte sich nach epicutanem Auftragen, dem ein Stripping der Hornschicht voranging, ein Ödem der Epidermis und eine Auflockerung der Basalschichten, ohne daß die Basalmembran zerstört wurde. Im Zuge dieser destruktiven epidermalen Veränderungen wanderte ein lymphozytär granuläres Infiltrat in die veränderte Hautschichten ein. Ohne eine Entfernung der Hornschicht war die Entwicklung einer Hautirritation auf die epicutane Auflage von Trypsinlösungen nicht zu erreichen, und mit völliger Entfernung der Hornschicht bei etwa 30 Tesafilmstreifen ließ sich eine intensive, massive erosive Reaktion erzielen. Für systematische Untersuchungsserien war dieser Eingriff für den Patienten zu einschneidend, als daß wir diese Untersuchungstechnik hier nochmals wiederholen konnten. Ein zehnmaliger Abriss der Hornschicht war ausreichend, um Trypsin in die lebenden Schichten der Epidermis gelangen zu lassen und dort nachweisbare Irritationen hervorzurufen. Diese Untersuchungstechnik, die im wesentlichen die Haut intakt ließ, bot auch eine Grundlage für die Prüfung der Fra-

ge, ob unter einer Lokalbehandlung der Haut mit verschiedenen bewährten Externa eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Trypsin eintritt. Damit wurde auch die Frage angeschnitten, ob Veränderungen des Spiegels an endogenen Trypsininhibitoren in der Haut eine Rolle bei der Therapie von Dermatosen, so weit es die bisher übliche Hauttherapie anbetraf von Bedeutung sein könnte. Es lohnte sich, der Frage nachzugehen, ob die Anwendung von Teerpräparaten, Schwefel oder Salicylsäure, die in der Behandlung von Dermatosen eine auffallende Rolle in der Dermatologie spielen, mit einer Einwirkung auf das Trypsin-Trypsininhibitorsystem der Haut einhergehen könnten.

Die Beeinflussung der Trypsinwirkung auf die Haut durch Zusatz des Trypsininhibitors Trasylol zur epicutan applizierten Enzymlösung

Um den Effekt von Trypsin auf die Haut in Abhängigkeit von dessen Inhibitor darzustellen, wurde zunächst untersucht, ob der Zusatz von Trypsininhibitor zur aktiven Fermentlösung eine Minderung der tryptischen Einwirkung auf die Haut bewirkt. Darum wurde die Trypsinlösung mit Trasylol, einem spezifischen Trypsininhibitor aus tierischen Organen, versetzt (Kraut, Frey, Werle).

Methodik:

Trypsin (Trypure Novo) in der Verdünnung 1:100 in Phosphatpuffer pH 7,4 wurde auf die Haut mittels ei-

ner feuchten Kammer aufgelegt (Mikrookklusionsverband = mit der Lösung in Überfluß getränkte Watte und wasserdichtem Folienverband in Form einer kleinen Okklusionskammer 2 x 2 cm). Durch Kontrollen mit hitzeinaktivierten Trypsinlösungen, die ebenfalls in gleicher Konzentration auf gestrippte Haut aufgelegt wurde, konnte ausgeschlossen werden, daß in Trypsin von der Fermentwirkung unabhängige Substanzen vorliegen, die für die genannten Veränderungen verantwortlich sind. Es wurde nun weiter so vorgegangen, daß nach einer mehrstündigen Auflage von Trypsin (bis zu 12 Stunden) die Reaktion nach Abnahme des Okklusivverbandes charakterisiert wurde, und der weitere Verlauf beschrieben wurde. Im Bereiche bereits entzündlich veränderter Haut ist die Empfindlichkeit gegenüber aufgelegtem Trypsin erniedrigt. Aus diesem Grunde wurden, um vergleichende Untersuchungen durchführen zu können, die vorliegenden Studien im Bereiche normaler Haut bei Probanden eines variablen Krankengutes an der dermatologischen Klinik durchgeführt. Die Entwicklung sensibler Empfindungen (Jucken, Brennen) im Bereiche der mit Trypsin behandelten Haut wurde neben den morphologischen Veränderungen beachtet.

Die Trypsinhemmung durch den Trypsininhibitor erfolgt im molaren Verhältnis 1:1 und ist reversibel. 1% Inhibitor hemmt 4,4% kristallisiertes Trypsin 100 %ig. Umgerechnet auf Inhibitoreinheit hemmt eine Kallikrein-Inhibitoreinheit 0,8% kristallisiertes Trypsin. Aufgrund dieser Daten gaben wir zu gelöstem kristallinem Trypsin (100 mg Trypure Novo)

die Dosis von Trasylol (120 000 KIE), welche mit Sicherheit nach den vorliegenden Unterlagen die Trypsinwirkung unterbinden mußte.

Die Intensitätsgrade der Trypsinwirkung auf die durch Stripping vorbehandelte Haut wurde folgendermaßen unterteilt:

- + = Erythem über die Abrißzone hinaus
- ++ = Ödem im Bereich der Abrißzone und darüber hinaus
- +++ = Erosionen auf Ödem
- ++++ = scharf abgesetzte tiefe Erosionen.

Die stärkeren Intensitätsgrade beinhalten auch die Veränderung, die den schwächeren Reaktionen eigen ist.

Ergebnisse:

Es konnte belegt werden (Tab. 1, Abb. 1), daß eine Hemmung der Trypsinwirkung durch Trasylol auf die Haut in der Form eintritt, daß morphologisch der Effekt einer Trypsinlösung unter den beschriebenen Versuchsbedingungen, der sich in Form eines erythematösen, erosiven circumskripten Ödems zeigt, nicht mehr darstellbar ist. Festzuhalten ist allerdings, daß die Auflage der Trasyloldosis (120 000 KIE/10 ml) allein in der Lage war, eine Hautrötung auszulösen, und somit der Trypsinhemmer Trasylol im Hinblick auf die Erythembildung an der Haut nicht völlig indifferent ist. Da die Kombination Trasylol mit Trypsin diese Rötung vermissen ließ, darf daraus geschlossen werden, daß durch Bindung des Trypsininhibitors an Trypsin diese erythembildende Wirkung in Wegfall kommt und

somit beide Substanzen sich im Hinblick auf die Provokation einer Hautirritierung neutral verhalten.

Tabelle 1

Hemmung des Trypsineffekts an der Haut durch Trasylol (Kallikreininhibitor) im molaren Verhältnis 1:1; epikutane Auflage beider Lösungen 12 Stunden lang.

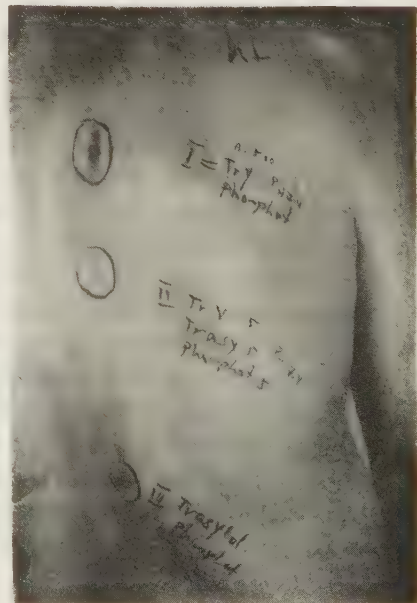
n = 8, Tesafilmaustrisse (Stripping) 10x

Trypsin	Trasylol + Trypsin	Trasylol
++ = 4x +++ = 4x	+ = 2x	- = 2x

Abbildung 1

Hemmung des Trypsineffektes durch Trasylol auf ein mit 10 Tesafilmaustrissen vorbehandeltes Hautareal; Auflagedauer 12 Stunden.

- I. Auflage von Trypsin 1:100 in Phosphatpuffer 7,4;
- II. Auflage von Trypsin 1:100 unter Zusatz von Trasylol im molaren Verhältnis 1:1 in Phosphatpuffer 7,4;
- III. Auflage von Trasylol 12 000 Einheiten 12 000 KIE pro ml in Phosphatpuffer pH 7,4



Nachdem nun Gewißheit bestand, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen eine Hemmung der Trypsinwirkung auf die Haut spezifisch dargestellt werden kann, begannen wir mit Versuchsserien, die Aufschluß darüber geben sollten, ob eine Vorbehandlung der menschlichen Haut - zunächst mit verschiedenen Externa - die Reizschwelle gegenüber epicutan aufgelegten Trypsins verändert.

Die Reaktion der vorbehandelten Haut auf epicutan appliziertem Trypsin

Methodik:

Im Prinzip wurde dabei so vorgegangen, daß wir im rechts-links Seitenversuch eine Rückenpartie in den angegebenen Zeiträumen täglich zweimal mit den entsprechenden Salben behandelten und danach das Medikament von der Haut so weit als möglich entfernten. Diese Reinigungsprozedur wurde auch auf der Kontrollseite durchgeführt.

Neben den makroskopisch feststellbaren Veränderungen durch Trypsinauflage wurden die subjektiven Empfindungen durch Befragen festgehalten.

Zur Untersuchung kamen folgende dermatologische Externa:

1. Eucerin-Salbe,
2. Jellin-Salbe, die ein doppeltfluoriertes Corticosteroid (0,025 % Fluocinolon-Acetonid in Fettgrundlage) enthält,

3. Dexamethason-Salbe 0,02 %ig in Eucerin-
grundlage,
4. Schwefel 10 %ig in Eucerin- und Vaseline-
grundlage,
5. Acidum salicylicum 5 %ig in Vaseline,
6. 10 %iger Teer in Eucerin und schließlich
7. Cignolin 0,5 %ig in Eucerin.

Die partielle Entfernung der Hornschicht durch Strip-
ping der Haut mit Tesafilm erfolgte nach der Hautrei-
nigung kurz vor der Trypsinauflage.

Ergebnisse:

Aus den Tabellen ist abzuleiten, daß eine Behandlung der normalen, unveränderten menschlichen Haut mit Eucerin die Reizschwelle gegenüber aufgelegtem Trypsin deutlich erniedrigt. Voraussetzung ist allerdings der vorhergehende Tesafilmabriß der Hornschicht. Diese Vorbehandlung der Hornschicht bezieht sich allerdings nur auf eine Veränderung des Vorfeldes der sogenannten Barriere. Die Zahl der Abrisse, 10 bis 15mal genügt nicht, um die Hornschicht völlig zu entfernen. Die subjektiven Empfindungen, wie Jucken und Brennen, waren unter Eucerin im Verhältnis zur unvorbehandelten Haut seitengleich.

Dieses Kollektiv wurde unter gleichen Versuchsbedingungen mit der Corticosteroidsalbe Jellin vorbehandelt. Es zeigte sich, daß unter dieser Vorbehandlung vermehrt erosive Reaktionen auftreten, aber die Neigung zur Erythembildung unter Trypsinauflage deutlich ver-

mindert wurde. Bei einem Kollektiv von 6 Patienten, das mit Dexamethason in gleicher Form vorbehandelt wurde, war eine sichere Vermehrung erosiver Reaktionen nicht sicher zu belegen. Es zeigte sich aber auch hier eine eindeutige Minderung der Rötung unter Trypsin.

Tabelle 2 a

Beeinflussung des Trypsineffekts an der Haut durch lokale Vorbehandlung mit Eucerin und einer Corticosteroidsalbe (Jellin = 0,25 mg Fluocinolon-Acetonid in fetthaltiger Salbengrundlage) Vorbehandlungsdauer = 3 Tage. Trypsinauflage epicutan 12 Stunden lang.

n = 39, Tesafilmabrisse (Stripping) 10x

Kontrolle	Eucerin	Jellin
+ = 3x	+ = 8x	+ = 1x
++ = 12x	++ = 14x	++ = 3x
+++ = 2x	+++ = 11x	+++ = 24x

Tabelle 2 b

Beeinflussung des Trypsineffekts an der Haut wie in der Tabelle 2 a durch Dexamethason 0,02 % in Fettsalbe.

n = 12, Tesafilmabrisse (Stripping) 10x

Eucerin	Dexamethason
+ = 2x	+ = 1x
++ = 4x	++ = 2x
+++ = 1x	+++ = 3x

Tabelle 3 a

Beeinflussung des Trypsineffekts an der Haut durch lokale Behandlung mit dermatologischen Externa. Vorbehandlungsdauer 5 Tage. Trypsinauflage epicutan 12 Stunden lang.

n = 10 pro Versuchsserie, Tesafilmabrisse 10x

Kontrolle	Vaseline	Schwefel20% Vaseline	Salicyl5% Vaseline	Steinkohlen- teer/Vaseline
+ = 3x	+ = 3x	+ = 3x	+ = 1x	+ = 3x
++ = 2x	++ = 4x	++ = 1x	++ = 3x	++ = 2x
+++ = 2x	+++ = 3x	+++ = 1x	+++ = 6x	+++ = 2x

Tabelle 3 b

Beeinflussung des Trypsineffekts an der Haut durch 2tägige Vorbehandlung mit Cignolin 0,5 %ig in Vaseline bei Psoriatikern im unbehandelten Hautareal.

n = 12 Tesafilmabrisse (Stripping) 10x

Vaseline	Cignolin
+ = 4x	+ = 2x
++ = 7x	++ = 2x
+++ = 1x	+++ = 8x

Vaseline führt wie Eucerin zu einer Verstärkung der Trypsinreaktion an der Haut in der beschriebenen Versuchsanordnung. Der Zusatz von Schwefel zu Vaseline ist nicht sicher in der Lage die Trypsinwirkung auf die Haut zu beeinflussen. Wir hatten zunächst in orientierenden Versuchen den Eindruck, daß unter Applikation einer 20 %igen Schwefel-Eucerinsalbe eine Reduzierung der Ödem- und Erosionbildung auftrat, doch konnten wir in Nachprüfungen diesen Befund nicht mehr im statistischen Sinne aufrecht erhalten.

Die Prüfung von Salicylsäure 5 %ig in Vaseline ergab, daß unter solcher Vorbehandlung sicherlich keine Hemmung der Trypsinwirkung eintritt, im Gegenteil die Tendenz scheint eine Verstärkung der Trypsinirritation der Haut zu sein.

Ein 10 %iger Zusatz von Steinkohlenteer zu Eucerin ließ eine Einflußnahme vermissen. Demgegenüber führte ein Zusatz von 0,5 % Cignolin zu Eucerin zu einer sicheren Erniedrigung der Reizschwelle gegenüber Trypsin.

Die Trypsinwirkung auf die durch UV-Bestrahlung bzw. Nicotinsäureester gereizte Haut.

Um nun einen Überblick darüber zu erhalten, ob durch eine Hautreizung, die vornehmlich in der gefäßführenden corialen Schicht der Haut zur Auswirkung kommt,

eine Beeinflussung der Trypsinreaktion erfolgt, wurden weitere Versuchsreihen in der Form vorgenommen, daß die menschliche Rückenhaut

1. 8 Minuten lang mit einer Ultraviolett-Lampe (Hanau) bis zu einer deutlichen Erythembildung vorbehandelt wurde, und nunmehr auf dieses bestrahlte Hautfeld Trypsinlösung mit und ohne Trypsininhibitor aufgelegt wurde.
2. Die gleiche Prozedur führten wir auch im Bereiche einer mit Nicotinsäurebenzylester 2 Tage lang vorbehandelten Haut mit deutlicher Erythembildung durch.

Aus den Untersuchungsserien ist abzuleiten, daß die UV-Reizung der Haut die Trypsinwirkung nicht beeinflußt soweit sie in unseren Kriterien darstellbar war. Auch der Einfluß einer provozierten Erythembildung durch Nicotinsäurebenzylester ist auf die Intensität der dargestellten tryptischen Wirkung ohne besonderen Einfluß.

Tabelle 4 a

Beeinflussung des Trypsineffektes an der Haut durch vorhergehende Provozierung eines Ultraviolett-Erythems.

n = 6 Tesafilmaufnahmen (Stripping) 20x

	Trypsin	Trasylol + Trypsin	Trasylol
Kontrollfeld	+++ = 6x	+ = 6x	+ = 4x
Bestrahlungsfeld	+++ = 6x	+ = 6x	+ = 6x

Tabelle 4 b

Beeinflussung des Trypsineffektes durch vorhergehende 2tägige Behandlung mit einem 3 %igen Nicotinsäurebenzylester in Salbenform.

n = 8 Tesafilmaabrisse (Stripping) 20x

	Trypsin	Trasylol + Trypsin	Trasylol
Kontrollfeld	++ = 4x +++ = 4x	+ = 2x	+ = 2x
Nicotinsäurebenzylester	++ = 4x +++ = 4x	+ = 2x	+ = 4x

Tabelle 5

Beeinflussung des Trypsineffektes durch Unterspritzung des Testfeldes mit Novadral (dl-1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol · HCl) subcutan vor Auflage der Trypsinlösung.

n = 3 Tesafilmaabrisse (Stripping) 15x

Kontrolle	Unterspritzung mit Novadral (10 mg/ml)
++ = 3x	+++ = 2x ++++ = 1x

Tabelle 6

Beeinflussung des Trypsineffektes durch Unterspritzung des Testfeldes mit Volon A 40 gemischt mit Novocain im Verhältnis 1:4 intracutan kurz vor Auflage der Trypsinlösung.

n = 3 Tesafilmaabrisse (Stripping) 15x

Kontrolle	Volon A 40	Novocain
+ = 1x ++ = 2x	+++ = 2x ++++ = 1x	+ = 1x ++ = 2x

Die Beeinflussung der epicutan applizierten Trypsinauflage auf die durch subcutane Injektion von Noradrenalin und intracutan mit Corticosteroiden vorbehandelten Haut

Da aus unseren Ergebnissen zunächst der Hinweis erlaubt war, daß gegebenenfalls eine Vasoconstriction, wie sie durch Corticosteroidsalben erzielt wird, für die Verstärkung der tryptischen Digestion verantwortlich gemacht werden konnte, führten wir weitere Versuchsserien mit Medikamenten intracutan durch, die zu einer eindeutigen Vasoconstriction im Bereiche der Vorbehandlung führen.

Wir unterspritzten das Hautareal, welches in der beschriebenen Weise mit Trypsin epicutan behandelt wird, mit einem dem Noradrenalin äquivalenten Medikament (Depot Novadral = dl-1(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol · HCl in wässriger Lösung komplex gebunden 10 mg/ml. Es konnte festgestellt werden, daß im Bereiche einer derartigen Unterspritzung eine außergewöhnlich starke erosive Reaktion nach Auflage von Trypsin erfolgte.

In Abrundung unserer Versuchsserien injizierten wir Corticosteroidkristallsuspensionen (Volon A 40) intracutan in die Hautregion, welche mit Trypsin vorbehandelt wurde. Da diese Unterspritzung mit Volon A Kristallsuspension im Verhältnis 1:4 mit Novocain erfolgte, wurden entsprechende Kontrollen mit Novocain ohne Corticosteroidzusatz ebenfalls durchgeführt. Unter einer solchen Vorbehandlung mit einer Corticosteroidunterspritzung wurde - wie bei Vorbehandlung mit Jellin-Salbe - eine deutliche Verstärkung der erosiven Reaktion festgestellt.

Abbildung 2 a

Kräftige erosive Reaktion auf Trypsin 1:100, das auf ein Hautareal mit 15 Tesafilmabrissen aufgelegt wurde, welches mit Novadral (dl-1(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol · HCl) 10 mg/ml unterspritzt wurde.

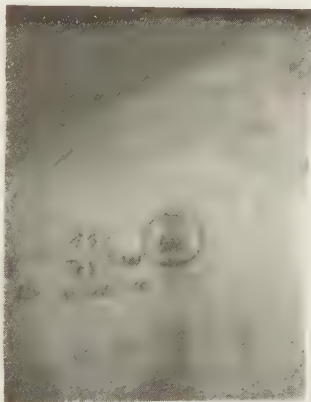


Abbildung 2 b

Kontrolle zu Abbil-
dung 2 a
Unterspritzung mit
NaCl 0,9 %ig



Abbildung 3

Trypsinreaktion auf
ein mit Volon A 40
unterspritztes Haut-
areal (15 Tesafilm-
abrisse) am 4. Tag.
Die Kontrollreaktion
zeigte zu dieser Zeit
nur eine leichte Rö-
tung.



Diskussion

Zunächst ist festzustellen, daß sich in vivo die Hemmung der Trypsinwirkung durch den Trypsininhibitor Trasylol auch in der menschlichen Haut nach epicutaner Auflage einwandfrei darstellen läßt. Die subjektive und optisch feststellbare Wirkung der tryptischen Hautverdauung wurde durch äquimolekularen Zusatz von Trasylol verhindert. Es läßt sich daraus ableiten, daß bei der Permeation in die Haut die Bindung des Trypsininhibitors an Trypsin nicht gelöst wird und somit keine Dissoziation in dem Sinne erfolgt, daß eine unterschiedliche Permeation für die beiden Komponenten zur Aufhebung des zu erwartenden Hemmeffektes des Trasylols führt.

Die Bindung des Trasylols an Trypsin konnte auch dadurch belegt werden, daß im Verhältnis zur Kontrolle ohne Trypsinzusatz eine manchmal zu beobachtende Eigenwirkung des Trasylols in Form einer leichten Erythembildung in der Kombination Trasylol-Trypsin nicht mehr zum Ausdruck kommt.

Aus unseren Versuchsreihen geht hervor, daß die Vorbehandlung mit Corticosteroidsalben die tryptische Einwirkung auf die Haut verstärkt und vermehrt erosive Reaktionen feststellbar sind.

Diese Verstärkung der Reaktion ist wesentlich stärker, als die auch deutlich feststellbare Verstärkung der Trypsinwirkung durch Vorbehandlung mit Eucerin und Vaseline.

Auch Cignolinvorbehandlung verstärkt sicher die tryptische Digestion über die Wirkung der Grundlage hinaus. Demgegenüber waren die übrigen in Salben inkorporierten Medikamente, wie Salicyl, Schwefel und Teer, von keiner so deutlichen Einflußnahme auf die tryptische Digestion der Haut begleitet, daß die hier vorliegende Probandenzahl ausgereicht hätte, eine sichere Aussage zu machen. Es lohnt sich wohl der Schwefelwirkung, bei der sich eine Hemmung der Trypsinreaktion abzeichnet, nachzugehen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß durch Medikamente, die zu einer deutlichen Vasoconstriction mit Hautblässe führen, eine Verstärkung der Trypsinwirkung eintritt. Dies trifft besonders auf die Wirkung von Novadral und Triamcinolon zu, welches in die Haut injiziert wurde. Würde man als Arbeitshypothese annehmen, daß durch Vasoconstriction weniger Trypsininhibitor aus dem Serum an die durch Trypsin gereizte Hautstelle diffundiert, käme man sicherlich in Deutungsschwierigkeiten bei Befunden, die sich auf die Verstärkung der Trypsinwirkung durch Cignolin und nicht abgeschwächte Trypsinwirkung durch Erythemprovokationen beziehen. Es kann allerdings eingewandt werden, daß durch unsere Untersuchungen nicht festgestellt werden kann, ob durch eine Vorbehandlung eines Hautareals, wie Erythembildung, bereits ein Verbrauch an endogenem Trypsininhibitor eintritt und somit keine Einwirkung auf epicutan aufgelegtes Trypsin erfolgt.

Zusammenfassung

Die Auswirkung einer epicutanen Applikation von Trypsin, die zu einer enzymatisch bedingten Hautirritation am Probanden mit Rötung, Ödem und Erosion führt, kann durch Zusatz von Trypsininhibitor (Kallikreininhibitor, Trasyllol) völlig blockiert werden. Die Beeinflussung des Trypsineffektes durch Vorbehandlung der Haut mit dermatologisch üblichen Externa und intracutan injizierten Medikamenten, sowohl Ultraviolettbestrahlung, wurde weiterhin an 115 Probanden untersucht.

Eucerin und Vaseline verstärken wesentlich den Effekt der Trypsinauflage. Durch Vorbehandlung der Haut mit Corticosteroidsalben wird über den Effekt der Salbengrundlage hinaus die Trypsinwirkung verstärkt. Dieser Effekt wird auch durch intracutane Injektion von Corticosteroiden erzielt. Vorhergehende Noradrenalinunterspritzung der mit Trypsin behandelten Hautareale führt zur verstärkten erosiven Reaktion. Während die Applikation von Salicyl-Vaseline 5 %ig, Schwefel-Vaseline 20 %ig, Steinkohlenteer 10 %ig von keiner sicheren Beeinflussung der Trypsinreaktion begleitet ist, wurde durch Vorbehandlung der Haut mit Cignolin 0,5 %, eine sichere Verstärkung der Trypsinreaktion erzielt.

Erythemprovokationen mit Ultraviolettbestrahlung oder Applikation von Nicotinsäurebenzylester-Salbe ist von keiner Veränderung des Trypsineffektes begleitet.

Es wurde die Frage diskutiert, ob im Serum vorliegende Inhibitoren von Dermoproteinasen für die Entwicklung von Hautveränderungen von pathogenetischer Bedeutung sind.

Literatur

1. ARTHUR, R., SHELLEY, W. The role of proteolytic enzymes in the production of pruritus in man.
J. invest. Derm. 25,
341-346 (1955)
2. AXELROD, A. E.,
MARTIN, C. J. Biochemical changes in thermally injured cutaneous tissue, susceptibility to proteolytic enzymes, and extractability of collagen.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)
83, 463-465 (1953)
3. FAN, J. Epidermal separation with purified Trypsin.
J. invest. Derm. 30,
271 (1958)
4. GREUER, W. Die proteolytischen Enzyme im Krankheitsgeschehen.
Aulendorf: Ed. Cantor 1962
5. GROSS, R.,
KRONEBERG, G. Neue Aspekte der Trasyolol-Therapie.
Bericht über ein internat. Symposium in Große Ledder 1965.
F. K. Schattauer 1966

6. STÜTTGEN, G.,
KLOFAT, H., STRAUCH, M. Die Reaktion der normalen
und krankhaft veränderten
menschlichen Haut auf in-
tracutan und epicutan
applizierte Endopeptidasen
(Trypsin, Bromelin).
Arch. klin. exp. Derm. 222,
580-602 (1965)
7. VOGEL, R.,
TRAUTSCHOLD, I.,
WERLE, E. Natürliche Proteinase-
Inhibitoren.
Stuttgart: G. Thieme 1966
8. WELLS, G. C.,
BABCOCK, C. Epidermal protease.
J. invest. Derm. 21,
459-463 (1953)

Am Abschluß der Arbeit möchte ich endlich Herrn Prof. Dr. G. Stüttgen für die Überlassung des Themas, seine hilfreiche Unterstützung, fruchtbaren Ratschläge und Anregungen sowie seine überaus große Geduld meinen herzlichen Dank sagen.

Lebenslauf

Am 27. 3. 1938 wurde ich als fünftes Kind des Kaufmannes Resvanolah Ala-addini in Fuman/Iran geboren. 1940 verzogen wir nach Teheran. Mit sieben Jahren wurde ich eingeschult und besuchte je sechs Jahre lang die Volksschule sowie das Gymnasium Marwy in Teheran, an welchem ich meine Reifeprüfung im Jahre 1958 mit Erfolg ablegte. 1959 kam ich nach Deutschland. Nachdem ich eine Prüfung meiner deutschen Sprachkenntnisse bestanden hatte, begann ich mit dem Studium der Medizin an der Phillips-Universität in Marburg. 1960 bestand ich mein Vorphysikum in Marburg und setzte anschliessend mein Studium an der Universität in Erlangen fort. Nach dem Physikum in Erlangen studierte ich an der Universität in Düsseldorf weiter und bestand dort 1963 das Staatsexamen. Innerhalb meiner Pflichtassistentenzeit war ich drei Monate lang an der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt und anschliessend von 1967 bis 1969 auf den Abteilungen Innere, Chirurgie, Gynäkologie und Urologie des Vinzenz-Hospitals in Duisburg tätig. Seit April 1969 bin ich als Vollassistent an der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus beschäftigt.

